

This page Is Inserted by IFW Operations
And is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
Please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 30 June 1999 (30.06.99)	Applicant's or agent's file reference A 33 153 PCT
International application No. PCT/EP98/07033	Priority date (day/month/year) 05 November 1997 (05.11.97)
International filing date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)	
Applicant ZENNER, Hans, Peter et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
21 May 1999 (21.05.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer Jean-Marie McAdams</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

P. ENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND
MÜTSCHLE
Willy-Brandt-Strasse 28
D-70173 Stuttgart
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 20 July 1999 (20.07.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A 33 153 PCT	
International application No. PCT/EP98/07033	International filing date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent
<input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT Gmelinstrasse 5a D-72076 Tübingen Germany	State of Nationality	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input checked="" type="checkbox"/> the address
<input type="checkbox"/> the nationality		
<input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT Vor dem Kreuzberg 17 D-72070 Tübingen Germany	State of Nationality	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Céline Faust Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

02/530693

T. 20

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 30 SEP 1999

WIPO PCT



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts A 33 153 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/07033	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/11/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 05/11/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/40		
Anmelder OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 21/05/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 28.09.99
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Brück, M Tel. Nr. +49 89 2399 8735 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/07033

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-18 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-20 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Seiten:

19-21 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/4-4/4 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Nr.:

1-5 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/07033

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1-20.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-20 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-20 Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-20 Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-20*cf. Punkt III,1 & V,4 auf dem Beiblatt Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Sektion III

1. Die Ansprüche 1-20 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34 4) (a) (i) PCT).

Sektion V

1. Gegenstand der Anmeldung

Die unabhängigen Ansprüche beziehen sich auf einen Vasopressin-Rezeptorantagonisten zur Behandlung von Erkrankungen des Innenohres (Ansprüche 1 und 17) und auf eine pharmazeutische Zusammensetzung die mindestens einen Vasopressin-Rezeptorantagonisten enthält (Anspruch 19).

2. Stand der Technik

D1: MANTIONE C R ET AL: 'A bradykinin (BK)₁ receptor antagonist blocks capsaicin-induced ear inflammation in mice.' BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1990 MAR) 99 (3) 516-8.

D2: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 1, 4. Januar 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 887, MORI, NOZOMU ET AL: 'The study on vasopressin receptors in the cochlea' XP002101764 & EAR RES. JPN. (1987), 18, 44-6.

D3: DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US MANNING M ET AL: 'Novel linear antagonists of the antidiuretic (V₂) and vasopressor (V₁) responses to vasopressin.' INTERNATIONAL JOURNAL OF PEPTIDE AND PROTEIN RESEARCH, (1988 DEC) 32 (6) 455-67.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

D4: YAMAMURA Y ET AL: 'Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist.' BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1992 APR) 105 (4) 787-91.

D5: SERRADEIL-LE GAL C ET AL: 'Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist.' JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, (1996 DEC 15) 98 (12) 2729-38.

Die Dokumente des Standes der Technik, alle klassifiziert als A-Dokumente, beschreiben das Folgende:

D1 beschreibt einen Bradykinin (BK)₁-Rezeptorantagonist wirksam gegenüber Capsaicin induzierten Ohrentzündungen in der Maus.

D2 beschreibt, daß der V₂Rezeptor die Aktionen von Vasopressin am Ohr vermittelt.

D3-D5 beschreiben verschiedene Vasopressin-Rezeptorantagonisten.

3. Neuheit und Erfinderischer Schritt

Die Ansprüche 1-20 erscheinen neu und erfinderisch, da die Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres mit Vasopressin-Rezeptorantagonisten im Stand der Technik weder offenbart noch vorgeschlagen wurde.

4. Industrielle Anwendbarkeit

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1-20 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts A 33 153 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/ 07033	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/11/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/11/1997
Anmelder ZENNER, Hans, Peter et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☒ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☒ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**VERWENDUNG VON VASOPRESSIN_ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON STÖRUNGEN ODER
ERKRANKUNGEN DES INNENOHRES**

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1_18
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 1_18
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
K rpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐

Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/40 A61K31/55 A61K38/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	MANTIONE C R ET AL: "A bradykinin (BK)1 receptor antagonist blocks capsaicin-induced ear inflammation in mice." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1990 MAR) 99 (3) 516-8, XP002101761 siehe das ganze Dokument ---	1-20
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 1, 4. Januar 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 887, MORI, NOZOMU ET AL: "The study on vasopressin receptors in the cochlea" XP002101764 siehe Zusammenfassung & EAR RES. JPN. (1987), 18, 44-6, --- -/--	1-20



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Mai 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/05/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Moreau, J

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>YAMAMURA Y ET AL: "Characterization of a novel aquaretic agent, OPC- 31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1992 APR) 105 (4) 787-91, XP002101762 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---</p>	1-20
A	<p>SERRADEIL-LE GAL C ET AL: "Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist." JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, (1996 DEC 15) 98 (12) 2729-38, XP002101763 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---</p>	1-20
A	<p>DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US MANNING M ET AL: "Novel linear antagonists of the antidiuretic (V2) and vasopressor (V1) responses to vasopressin." XP002101765 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung & INTERNATIONAL JOURNAL OF PEPTIDE AND PROTEIN RESEARCH, (1988 DEC) 32 (6) 455-67, -----</p>	1-20

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/40, 31/55, 38/08	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/24051 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Mai 1999 (20.05.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07033 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. November 1998 (04.11.98) (30) Prioritätsdaten: 197 48 763.7 5. November 1997 (05.11.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): OTO- GENE AKTIENGESELLSCHAFT [DE]; Gmelinstrasse 5a, D-72076 Tübingen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZENNER, Hans, Peter [DE/DE]; Burgholzweg 149, D-72070 Tübingen (DE). RUPPERSBERG, J., Peter [DE/DE]; Allensteiner Weg 5, D-72072 Tübingen (DE). LÖWENHEIM, Hubert [DE/DE]; Philipp-von-Heck-Strasse 1, D-72076 Tübingen (DE). (74) Anwalt: RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND MÜTSCHLE; Willy-Brandt-Strasse 28, D-70173 Stuttgart (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 1. Juli 1999 (01.07.99)
(54) Title: APPLICATION OF VASOPRESSIN ANTAGONISTS FOR TREATING DISTURBANCES OR ILLNESSES OF THE INNER EAR (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON VASOPRESSIN-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON STÖRUNGEN ODER ERKRANKUNGEN DES INNENOHRES (57) Abstract The invention relates to the application of at least one vasopressin receptor antagonist or mixture of such antagonists in order to treat disturbances or illnesses of the inner ear. These disturbances/illnesses can be connected to at least one of the following symptoms: vertigo, impairment of hearing or tinnitus. The symptoms can especially relate to those of so-called Ménière's disease. According to the invention, especially vasopressin V ₂ receptor antagonists can be applied, whereby the antagonists can be peptidic or non-peptidic substances. (57) Zusammenfassung Die Erfindung umfasst die Verwendung mindestens eines Vasopressin-Rezeptorantagonisten oder Mischungen solcher Antagonisten zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres. Diese Störungen/Erkrankungen können mit mindestens einem der Symptome Schwindel, Schwerhörigkeit oder Tinnitus verbunden sein. Insbesondere kann es sich um den sogenannten Morbus Ménière handeln. Erfindungsgemäss verwendbar sind insbesondere Vasopressin-V ₂ -Rezeptorantagonisten, wobei es sich um peptidische oder um nicht-peptidische Substanzen handeln kann.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/07033

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/40 A61K31/55 A61K38/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MANTIONE C R ET AL: "A bradykinin (BK)1 receptor antagonist blocks capsaicin-induced ear inflammation in mice." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1990 MAR) 99 (3) 516-8, XP002101761 see the whole document	1-20
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 1, 4 January 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 887, MORI, NOZOMU ET AL: "The study on vasopressin receptors in the cochlea" XP002101764 see abstract & EAR RES. JPN. (1987), 18, 44-6, --- -/--	1-20



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 1999

Date of mailing of the international search report

18/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 98/07033

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>YAMAMURA Y ET AL: "Characterization of a novel aquaretic agent, OPC- 31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1992 APR) 105 (4) 787-91, XP002101762 cited in the application see the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-20
A	<p>SERRADEIL-LE GAL C ET AL: "Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist." JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, (1996 DEC 15) 98 (12) 2729-38, XP002101763 cited in the application see the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-20
A	<p>DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US MANNING M ET AL: "Novel linear antagonists of the antidiuretic (V2) and vasopressor (V1) responses to vasopressin." XP002101765 cited in the application see abstract & INTERNATIONAL JOURNAL OF PEPTIDE AND PROTEIN RESEARCH, (1988 DEC) 32 (6) 455-67,</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP/ 07033

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claim(s) 1-18 relate(s) to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07033

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/40 A61K31/55 A61K38/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	MANTIONE C R ET AL: "A bradykinin (BK)1 receptor antagonist blocks capsaicin-induced ear inflammation in mice." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1990 MAR) 99 (3) 516-8, XP002101761 siehe das ganze Dokument	1-20
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 1, 4. Januar 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 887, MORI, NOZOMU ET AL: "The study on vasopressin receptors in the cochlea" XP002101764 siehe Zusammenfassung & EAR RES. JPN. (1987), 18, 44-6, --- -/--	1-20

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Mai 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/05/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Moreau, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>YAMAMURA Y ET AL: "Characterization of a novel aquaretic agent, OPC- 31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1992 APR) 105 (4) 787-91, XP002101762 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----</p>	1-20
A	<p>SERRADEIL-LE GAL C ET AL: "Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist." JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, (1996 DEC 15) 98 (12) 2729-38, XP002101763 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----</p>	1-20
A	<p>DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US MANNING M ET AL: "Novel linear antagonists of the antidiuretic (V2) and vasopressor (V1) responses to vasopressin." XP002101765 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung & INTERNATIONAL JOURNAL OF PEPTIDE AND PROTEIN RESEARCH, (1988 DEC) 32 (6) 455-67, -----</p>	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07033

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1_18
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 1_18 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/11, 31/55, 31/40	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/24051 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Mai 1999 (20.05.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07033 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. November 1998 (04.11.98) (30) Prioritätsdaten: 197 48 763.7 5. November 1997 (05.11.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): OTO-GENE AKTIENGESELLSCHAFT [DE]; Gmelinstrasse 5a, D-72076 Tübingen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZENNER, Hans, Peter [DE/DE]; Burgholzweg 149, D-72070 Tübingen (DE). RUPPERSBERG, J., Peter [DE/DE]; Allensteiner Weg 5, D-72072 Tübingen (DE). LÖWENHEIM, Hubert [DE/DE]; Philipp-von-Heck-Strasse 1, D-72076 Tübingen (DE). (74) Anwalt: RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND MÜTSCHLE; Willy-Brandt-Strasse 28, D-70173 Stuttgart (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: APPLICATION OF VASOPRESSIN ANTAGONISTS FOR TREATING DISTURBANCES OR ILLNESSES OF THE INNER EAR		
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON VASOPRESSIN-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON STÖRUNGEN ODER ERKRANKUNGEN DES INNENOHRES		
(57) Abstract		
<p>The invention relates to the application of at least one vasopressin receptor antagonist or mixture of such antagonists in order to treat disturbances or illnesses of the inner ear. These disturbances/illnesses can be connected to at least one of the following symptoms: vertigo, impairment of hearing or tinnitus. The symptoms can especially relate to those of so-called Ménière's disease. According to the invention, especially vasopressin V₂ receptor antagonists can be applied, whereby the antagonists can be peptidic or non-peptidic substances.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Die Erfindung umfasst die Verwendung mindestens eines Vasopressin-Rezeptorantagonisten oder Mischungen solcher Antagonisten zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres. Diese Störungen/Erkrankungen können mit mindestens einem der Symptome Schwindel, Schwerhörigkeit oder Tinnitus verbunden sein. Insbesondere kann es sich um den sogenannten Morbus Ménière handeln. Erfindungsgemäss verwendbar sind insbesondere Vasopressin-V₂-Rezeptorantagonisten, wobei es sich um peptidische oder um nicht-peptidische Substanzen handeln kann.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung:

VERWENDUNG VON VASOPRESSIN-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON STÖRUNGEN ODER ERKRANKUNGEN DES INNENOHRES

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung mindestens eines Vasopressin-Rezeptorantagonisten oder deren Mischungen.

10 Vasopressin (VP) ist bekanntlich ein Peptidhormon aus dem Hypophysen-Hinterlappen. Aufgrund seiner antidiuretischen Wirkung wird es auch als Antidiuretin oder antidiuretisches Hormon (ADH) bezeichnet. Die beim Menschen und vielen Säug-
tieren vorkommende Form des Hormons ist ein cyclisches Peptid aus neun Aminosäuren mit einer Disulfid-Brücke, bei dem in
15 8-Stellung Arginin sitzt. Dementsprechend wird diese Form auch Arginin-Vasopressin (AVP) genannt.

Wie bereits erwähnt, ist der Einfluß von Vasopressin bei der Wasserdiurese in den Nieren, nämlich seine dabei entfaltete
20 antidiuretische Wirkung, physiologisch besonders wichtig. Vasopressin macht die sog. Sammelrohre in der Niere wasser-
durchlässig und ermöglicht auf diese Weise die Rückresorption von Wasser in den Nieren und damit das Aufkonzentrieren des Urins. Hierbei reagieren die Epithelien der Sammelrohre auf
25 die Anwesenheit von Vasopressin. Das von der Blutseite der Epithelzellen herangeführte Hormon bindet dabei an spezifische Rezeptoren und stimuliert über intrazelluläres cAMP
(second messenger cyclisches Adenosin-3',5-Monophosphat) die Zunahme der Wasserpermeabilität. Den zugrundeliegenden
30 Mechanismus kann man sich so vorstellen, daß in den sog. Hauptzellen wasserkanalbildende Glykoproteine gebildet werden. Dieses Glykoprotein ist im Fall der Hauptzellen des Sammelrohrs der Niere das bisher ausschließlich dort nachge-
wiesene Aquaporin-2. Dieses wird zunächst in kleinen Vesikeln
35 im Zellinneren gespeichert und bei Anwesenheit von Vasopressin am Rezeptor in die apikale Zellmembran eingebaut. Dadurch

wird der hormonell regulierte Wassereintritt in die Zelle ermöglicht.

5 Vasopressin-Rezeptoren, die eine cAMP-abhängige Wasserkanal-regulation in den Epithelzellen der Sammelrohre in der Niere vermitteln, werden als V₂-Rezeptoren bezeichnet.

Vasopressin besitzt also in den Epithelzellen der Sammelrohre der Niere eine Wasser rückresorbierende Wirkung. Diese kann
10 durch Vasopressin-Rezeptorantagonisten gehemmt werden. Dementsprechend wirken diese Antagonisten in der Niere der Wirkung des Vasopressins entgegen und erhöhen somit den Urinfluß bei gleichzeitiger Verdünnung des Urins.

15 Im Zusammenhang mit der antidiuretischen Wirkung des Vasopressins sind bereits Vasopressin-Rezeptorantagonisten bekannt. Hierbei kann es sich um peptidische oder um nicht-peptidische Substanzen handeln. Bezüglich der peptidischen Substanzen wird auf die Veröffentlichungen von M. Manning und
20 W.H. Sawyer in J. Lab. Clin. Med. 114, 617 - 632 (1989) und F.A. Laszlo et al. in Pharmacol. Rev., 43, 73 - 108 (1991) verwiesen. Darstellungen von nicht-peptidischen Substanzen finden sich bei Y. Yamamura et al. in Br. J. Pharmacol. 105, 787 - 791 (1992) und C. Serradeil-Le Gal et al. in J. Clin.
25 Invest., 98 (12), 2729 - 2738 (1996). Alle diese Substanzen wurden in Bezug auf die antidiuretische Wirkung des Vasopressins untersucht und verwendet.

Bisherige Befunde und Untersuchungen über Störungen oder
30 Erkrankungen des Innenohres lassen sich jedoch mit den oben beschriebenen Erkenntnissen über die antidiuretische Wirkung des Vasopressins und die Hemmung dieser Wirkung durch Antagonisten nicht in Einklang bringen. Dies betrifft insbesondere auch den sog. Endolymphhydrops im Innenohr, bei dem es zu
35 einem Flüssigkeitsüberschuß der Endolymph im Endolymphraum des Innenohres kommt. Dieser Endolymphhydrops kann mit einer

Überproduktion oder einer Abflußstörung der Endolymphe insbesondere im sog. endolymphatischen Sack (Saccus endolymphaticus) im Zusammenhang stehen. Obwohl die Existenz von Vasopressin im Innenohr nachgewiesen ist, kann ein Einsatz von Vasopressin-Antagonisten aufgrund der bisherigen Erkenntnisse über die Wasser rückresorbierende Wirkung des Vasopressins nicht in Frage kommen. Bei einem erhöhten Flüssigkeitsvolumen im Innenohr, das die Krankheitssymptome auslösen kann, wäre die bekannte Wirkung des Vasopressins erwünscht. Durch den Einsatz des Antagonisten würde diese Wirkung gehemmt.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß im Innenohr, insbesondere im Epithel von Zellen, die die Endolymphe einschließen, die Wasserdurchlässigkeit durch den Einsatz von Vasopressin-Rezeptorantagonisten hergestellt oder verbessert werden kann. Durch diese unerwartete, entgegengesetzte Wirkung des Antagonisten im Vergleich zu seiner Wirkung in der Niere wird die Verwendung solcher Substanzen oder deren Mischungen zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres ermöglicht.

Dementsprechend wird die erfindungsgemäße Aufgabe, Wirkstoffe zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres zugänglich zu machen, durch die Verwendung gemäß Anspruch 1 gelöst. Bevorzugte Ausführungen sind in den abhängigen Ansprüchen 2 bis 16 genannt. Der Inhalt aller dieser Ansprüche wird hiermit durch Bezugnahme zum Inhalt der Beschreibung gemacht.

30

Erfindungsgemäß kann mindestens ein Vasopressin-Rezeptorantagonist oder deren Mischungen zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres verwendet werden. Dabei ist insbesondere auch die Verwendung zur Herstellung eines entsprechenden Medikaments oder einer entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzung umfaßt, wobei der Antagonist ggf.

35

auch in Form eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze und ggf. in Mischung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsmittel eingesetzt werden kann.

- 5 Bei den erfindungsgemäß verwendeten Rezeptorantagonisten handelt es sich vorzugsweise um solche, die mit einem der oben genannten V_2 -Rezeptoren wechselwirken. Diese V_2 -Rezeptoren sind nach derzeitiger Kenntnis diejenigen, die in erster Linie mit der antidiuretischen Wirkung des Vasopressins im
10 Zusammenhang stehen.

- Die Störung oder Erkrankung des Innenohres, die bei der erfindungsgemäßen Verwendung behandelt werden soll, ist vorzugsweise zumindest mit einem der Symptome Schwindel
15 (Gleichgewichtsstörungen), Schwerhörigkeit, Tinnitus (Ohrgeräusche) oder einem Druckgefühl im Ohr verbunden. Die Symptome Schwindel, Schwerhörigkeit oder Tinnitus sind hier besonders hervorzuheben. Bei der erfindungsgemäßen Verwendung kann eines der genannten Symptome allein auftreten, es ist
20 jedoch eine beliebige Kombination von zwei oder drei Symptomen oder auch das Auftreten aller drei bzw. vier Symptome bei Innenohrstörungen typisch.

- 25 Das Symptom der Schwerhörigkeit kann insbesondere als sogenannte Tieftonschwerhörigkeit, und dabei vorzugsweise als fluktuierende Tieftonschwerhörigkeit auftreten.

- Die durch die erfindungsgemäße Verwendung behandelbaren
30 Störungen oder Erkrankungen des Innenohres lassen sich nach derzeitiger Kenntnis häufig und vorzugsweise mit einem sogenannten Hydrops, insbesondere einem Endolymphhydrops in Zusammenhang bringen. Bekanntlich handelt es sich bei einem Hydrops um eine Flüssigkeitsansammlung oder einen Flüssig-
35 keitsstau im Körper, insbesondere in dort vorhandenen Hohlräumen. Bei dem oben bereits erwähnten Endolymphhydrops

handelt es sich um einen Flüssigkeitsüberschuß der sogenannten Endolymphe. Dieser Flüssigkeitsüberschuß kann auf eine Überproduktion oder eine Abflußstörung der Endolymphe, insbesondere im sogenannten Saccus endolymphaticus, zurückzuführen sein. Der Endolymphhydrops resultiert in einem erhöhten Druck und einer Volumenzunahme des Raumes, in dem sich die Endolymphe befindet. Da damit eine veränderte Auslenkbarkeit der Sinneshärchen, die für das Hören und den Gleichgewichtssinn verantwortlich sind, im Zusammenhang steht, können die erwähnten Symptome, insbesondere Schwindel, Schwerhörigkeit und Tinnitus, mit einem Endolymphhydrops erklärt werden.

Von den behandelbaren Störungen bzw. Krankheiten sind insbesondere der sogenannte Morbus Ménière, der üblicherweise mit den Symptomen Schwindel, Schwerhörigkeit und Tinnitus (Ohrgeräusch) verbunden ist, zu nennen. Als Auslöser für Morbus Ménière können verschiedene Einflüsse in Frage kommen, wie beispielsweise auch Stress, Infektionen, Tumore, immunologische oder neurogene Störungen u.v.m.. Morbus Ménière ist hier als eine Art Sammelbezeichnung für Störungen zu verstehen, bei denen die entsprechenden Symptome in unterschiedlicher Ausprägung auftreten können, wie beispielsweise als vestibulärer Morbus Ménière. Auch die sogenannte Morbus Lermoyez ist als mögliche Anwendung zu nennen. Weiter können vorzugsweise Störungen/Krankheiten des Innenohrs behandelbar sein, die sich in einer Tieftonschwerhörigkeit äußern. Entsprechende Tieftonschwerhörigkeiten treten häufig auch auf nach entzündlichen Krankheiten, wie schleichender Mittelohrentzündung oder Syphilis, bei toxischen Einflüssen oder als "delayed-Hydrops-Syndrom" oder auch als Folge einer venösen Stauung (Stase) oder vaskulären Störungen des Innenohrs. Auch alle Störungen/Krankheiten des Innenohrs, die sich zusätzlich zu den bereits genannten mit Abflußstörungen der Endolymphe im Saccus endolymphaticus in Zusammenhang bringen lassen,

sind ggf. besonders für einen Einsatz der vorliegenden Erfindung geeignet.

Erfindungsgemäß können bereits bekannte oder auch weitere
5 neue Vasopressin-Rezeptorantagonisten, insbesondere Vasopressin- V_2 -Rezeptorantagonisten, eingesetzt werden. Bei derartigen Substanzen kann es sich wie bei dem Vasopressin selbst um Peptidverbindungen handeln, die wie das Vasopressin mit dem Rezeptor wechselwirken. Derartige Peptidverbindungen sind
10 beispielsweise in der bereits erwähnten Publikation von M. Manning und W.H. Sawyer offenbart. Dabei kann es sich insbesondere um vergleichsweise leicht zugängliche lineare Peptide handeln, wobei insbesondere das Peptid Propionyl-D-Tyr(Et)-Phe-Val-Asn-Abu-Pro-Arg-Arg-NH₂ eingesetzt wird. Die Bausteine
15 der wiedergegebenen Peptidfolge besitzen dabei die in der Biochemie übliche Bedeutung, wobei es sich bei Abu um α -L-Aminobuttersäure handelt. Eine Auswahl grundsätzlich als Vasopressin-Rezeptorantagonisten einsetzbarer linearer Peptidverbindungen, einschließlich der besonders hervorgehobenen Verbindung, sind in der Veröffentlichung von M. Manning et al. in Int. J. Peptide Protein Res. 32, 455-467 (1988) genannt. Die mit ihrer Peptidfolge oben wiedergegebene Verbindung wird von der Fa. BACHEM Feinchemikalien AG, Bubendorf, Schweiz, unter der Produkt-Nr. H-9400 vertrieben.
25 Grundsätzlich ebenfalls einsetzbar sind nicht-peptidische Rezeptorantagonisten für Vasopressin, wobei es sich vorzugsweise um nicht-peptidische organische Substanzen handelt, die wiederum vorzugsweise synthetisch hergestellt sind. Bei den
30 bisher bekannten organischen Substanzen kann es sich um Benzazepin-Derivate handeln, wie sie beispielsweise in der EP-A1-514667 beschrieben sind. Besonders hervorzuheben ist auch die in der Veröffentlichung von Y. Yamamura et al. in Br. J. Pharmacol., 105, 787-791 (1992) unter der Bezeichnung
35 OPC-31260 beschriebene Substanz 5-Dimethylamino-1-{4-

(2methylbenzoylamino)benzoyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin. Der Inhalt dieser Publikation wird insoweit zum Inhalt dieser Beschreibung gemacht. Weiter sind als mögliche nicht-peptidische organische Substanzen Indol-Derivate geeignet, wie sie grundsätzlich aus der WO 93/15051, der WO 95/18105 und der EP-A1-645375 hervorgehen. Als N-Sulfonyl-2-Oxoindol-Derivat ist insbesondere das in J. Clin. Invest. 98 (12), 2729-2738 (1996) unter der Bezeichnung SR 121463A beschriebene 1-[4-(Ntert-butylcarbamoyl)-2-methoxybenzolsulfonyl]-5-ethoxy-3-spiro-[4-(2-morpholinoethoxy)cyclohexan]indol-2-one, fumarat zu nennen.

Weiter ist es erfindungsgemäß bevorzugt, daß der Rezeptorantagonist oral und/oder intravenös verabreichbar ist. Insbesondere eine orale Verabreichungsmöglichkeit, wie sie gerade nicht-peptidische Rezeptorantagonisten gegenüber den peptidischen Rezeptorantagonisten für Vasopressin aufweisen, ist besonders günstig, da hierdurch die Verabreichbarkeit an einen Patienten wesentlich erleichtert wird.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Vasopressin-Rezeptorantagonisten kann grundsätzlich auf beliebige Weise erfolgen, wobei die gewählte Verabreichungsform auch dem Alter, dem Geschlecht oder anderen Charakteristika der Patienten, der Schwere der Störungen/Krankheiten und anderen Parametern angepaßt sein kann. Bei Verwendung zur oralen Verabreichung können beispielsweise grundsätzlich Tabletten, Pillen, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Granulate oder Kapseln hergestellt werden. Hier können übliche pharmazeutische Träger, Verdünnungsmittel oder übliche Additive vorhanden sein. Zur intravenösen Verabreichung können die Antagonisten allein oder zusammen mit üblichen Hilfsflüssigkeiten, wie beispielsweise Glukose, Aminosäurelösungen und dgl. bereitgestellt werden. Auch eine Bereitstellung für die intramuskuläre, die subkutane oder intraperitoneale Verabreichung

ist ggf. möglich. Auch an eine Verabreichung in Form von Suppositorien ist zu denken.

Die Dosierung ist ebenfalls in Abhängigkeit vom Krankheits-
5 bild und von der Konditionierung des Patienten grundsätzlich
frei wählbar. Üblicherweise können Mengen von 0,1 bis 50
mg/kg Körpergewicht und pro Tag vorgesehen sein. Pro Dosie-
rungseinheit ist der Rezeptorantagonist für Vasopressin
10 üblicherweise in einer Menge von etwa 10 bis 1.000 mg pro
Einheit enthalten. In einer zur Verabreichung vorgesehenen
Zubereitung bzw. einem entsprechenden Medikament ist der
Rezeptorantagonist für das Vasopressin vorzugsweise in einer
Menge von 1 bis 75 Gew.-% enthalten. Innerhalb dieses Berei-
ches sind Werte zwischen 5 und 50 Gew.-%, insbesondere 5 bis
15 25 Gew.-%, bevorzugt.

Die Anwendung einer erfindungsgemäß hergestellten Zubereitung
bzw. eines entsprechenden Medikaments erfolgt grundsätzlich
systemisch, wobei die bereits erwähnte orale Route bevorzugt
20 ist. Unter Umständen kann auch eine lokale Anwendung in
Richtung auf das Innenohr möglich sein, wenn beispielsweise
durch eine Operation ein Zugang zum Innenohr hergestellt
werden kann. So ist das Legen einer Drainage nach Exposition
des Saccus endolymphaticus möglich, wobei dann beispielsweise
25 mit Hilfe einer Pumpe über einen entsprechenden Katheter der
Vasopressin-Rezeptorantagonist direkt an den Wirkort einer
entsprechenden Innenohrstörung/-erkrankung geführt wird.

Weiterhin umfaßt die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung
30 von Störungen oder Erkrankungen des Innenohrs, welches
dadurch gekennzeichnet ist, daß mindestens ein Vasopressin-
Rezeptorantagonist oder deren Mischungen in einer geeigne-
ten, für den Körper des zu behandelnden Tieres oder Menschen
geeigneten Menge verabreicht wird. Zu den einzelnen Merkmalen
35 eines solchen Verfahrens wird auf den bisherigen Text der
Beschreibung ausdrücklich Bezug genommen, in dem insbesondere

die behandelbaren Störungen/Erkrankungen und die einsetzbaren Rezeptorantagonisten definiert sind.

Schließlich umfaßt die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung oder ein Medikament zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohrs, das mindestens einen Vasopressin-Rezeptorantagonisten oder deren Mischungen enthält. Zu den einzelnen Merkmalen einer solchen Zusammensetzung oder eines solchen Medikaments wird ebenfalls auf den entsprechenden bisherigen Text der Beschreibung Bezug genommen.

Die beschriebenen Merkmale und weitere Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung von bevorzugten Ausführungsformen in Verbindung mit den Unteransprüchen und den Abbildungen. Hierbei können die einzelnen Merkmale jeweils für sich oder zu mehreren in Kombination miteinander verwirklicht sein.

In den Abbildungen zeigen:

20

Abb. 1 die Lage der Reissner-Membran in der Cochlea in erwachsenen Meerschweinchen
 a ohne Vasopressin-Zugabe
 b bei chronischer Vasopressin-Zugabe
25 c bei akuter Vasopressin-Zugabe
 d bei akuter Vasopressin-Zugabe (Ausschnitt-Vergrößerung)

30

Abb. 2 Expression von
 a V₂-Rezeptor und
 b Aquaporin-2
 im Epithel des endolymphatischen Sacks im Innenohr der Ratte.

35

Abb. 3 Autoradiographie des menschlichen endolymphatischen Sacks

- c im Epithel mit ^{125}I -Vasopressin
 - d Kontrollversuch in Anwesenheit von unmarkiertem Vasopressin.
- 5 Abb. 4 organotypische Kultur des endolymphatischen Sacks der Ratte
- a Übersichtsaufnahme
 - b Infrarotlicht-Mikroskopie
 - c SEM-Aufnahme
 - 10 d SEM-Aufnahme (höhere Vergrößerung).
- Abb. 5 Membranumsatz in der Kultur gemäß Abb. 4
- a FITC-Dextran-markierte Endosome in Abwesenheit von Vasopressin
 - 15 b FITC-Dextran-markierte Endosome in Anwesenheit von Vasopressin
 - c SEM-Aufnahme im Fall a
 - d SEM-Aufnahme im Fall b
 - 20 e FITC-Dextran-markierte Endosome in Anwesenheit von Forskolin
 - f FITC-Dextran-markierte Endosome in Anwesenheit von Cholera toxin
 - 25 g FITC-Dextran-markierte Endosome in Anwesenheit von Vasopressin und V_2 -Rezeptorantagonist H-9400.

Experiment 1

Für die Untersuchung wurden Meerschweinchen mit einem normalen Preyer-Reflex, die ein Gewicht zwischen 300 und 500 g aufwiesen, benutzt. Zur Untersuchung der akuten Wirkung von Vasopressin wurde Pitressin[®] (Arginin-Vasopressin AVP) von Sankyo, Japan, intraperitoneal (0,2 Einheiten/g) injiziert. Die Meerschweinchen wurden für die Histologie zwei Stunden nach der Injektion getötet. Für die chronischen Experimente wurden 0,5 Einheit n/g d s Vasopressins 60 Tage lang einmal

pro Tag subkutan verabreicht. Für die Untersuchung der akuten Wirkung wurden 20 Tiere, für die Untersuchung der chronischen Wirkung 10 Tiere benutzt. In 10 Kontrolltiere wurden zum Vergleich 0,2 ml physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert. Die Cochleae aller Versuchstiere wurden in Celloidin eingebettet und die mittig-modiolaren Schnitte wurden mit Haematoxylin/Eosin (HE) angefärbt. Aufgrund der Auslenkung der Reissner-Membran wurde das Vorliegen eines endolymphatischen Hydrops bestimmt.

10

Die Ergebnisse von Experiment 1 sind in Abb. 1 dargestellt.

Abb. 1a zeigt, daß die beispielhaft mit einem Pfeil gekennzeichnete Reissner-Membran in den Kontrolltieren (n = 10) nicht ausgelenkt ist und dementsprechend auch kein Endolymphhydrops vorliegt.

Gemäß Abb. 1b ist bei einem Versuchstier mit chronischer Verabreichung von Vasopressin (n = 10) ein starker endolymphatischer Hydrops nachweisbar aufgrund der starken Verschiebung der Reissner-Membran. In der Schneckenwindung, die der mit dem Pfeil gekennzeichneten in Abb. 1a entspricht, berührt die Reissner-Membran sogar die knochige Trennwand zwischen den Windungen 3 und 4. Von den chronisch mit Vasopressin behandelten Versuchstieren zeigten vier von zehn schwere Hydrops gemäß Abb. 1b und weitere drei zeigten leichte bis mäßige Hydrops.

Abb. 1c zeigt einen leichten bis mäßigen Endolymphhydrops in einem Versuchstier nach einmaliger Injektion von Vasopressin, d.h. akuter Behandlung. Bei n = 20 zeigten acht dieser zwanzig Versuchstiere derartige leichte bis mäßige Hydrops.

Abb. 1d zeigt den gleichen Fall wie Abb. 1c, jedoch bei höherer Vergrößerung. Im Gegensatz zu Abb. 1b ist kein Kontakt mit der knochigen Trennwand nachweisbar, jedoch deutliche Ausstülpungen der Reissner-Membran.

35

Experiment 1 und die zugehörige Abb. 1 zeigen somit, daß erhöhte Plasma-Werte von Vasopressin einen Endolymphhydrops hervorrufen können.

5 Experiment 2

Mit den Primern AQP2s, AQP2as, V2s und V2as wurden PCR (Polymerase-Chain-Reaction)-Experimente durchgeführt. Dabei besaßen die Primer die folgenden Nukleotidsequenzen

10 AQP2s	GAT CGC CGT GGC CTT TGG TCT
AQP2as	AGG GAG CGG GCT GGA TTC AT
V2s	AGT GCT GGG GGC CCT AAT ACG
V2as	CAA ATC GGG CCC AGC AAT CAA ACA

- 15 Die cDNAs von Aquaporin-2 und dem V₂-Rezeptor wurden durch Verwendung der Primer-Paare AQP2s/AQP2as bzw. V2s/V2as amplifiziert. Die PCR wurden in einem Gesamtvolumen von 50 µl ausgeführt, die 5 µl der reversen Transkriptase, jeweils 0,8 µM der Primer, jeweils 200 µM der dNTPs, einen Inkubations-
- 20 puffer (enthaltend 1,5 mM MgCl₂, von Pharmacia) und 1,25 U Taq-Polymerase (ebenfalls von Pharmacia) enthielt. Nach einem Denaturierungsschritt bei 94 °C von 7,5 min zu Beginn folgten 40 Zyklen von 50 sec bei 94 °C, 50 sec bei 55 °C und 50 sec bei 72 °C und einem zehnminütigen Schritt bei 72 °C zum Ende.
- 25 Die erwarteten Längen der Produkte waren 428 bp bzw. 419 bp. Die PCR-Produkte wurden in üblicher Weise aufgearbeitet und durch Subcloning und Sequenzierung nachgewiesen.

- Wie aus Abb. 2 ersichtlich ist, werden sowohl V₂-Rezeptor als
- 30 auch Aquaporin-2 im Epithel des endolymphatischen Sacks stark exprimiert, während in anderen Epithelien des Innenohrs, die ebenfalls mit der Endolymph in Kontakt stehen, ein derartiger Nachweis nicht gelingt.

- 35 Gemäß Abb. 2a konnte im Innenohr der Ratte der V₂-Rezeptor sowohl am postnatalen Tag 4 (p4) und in der erwachsenen Ratte

(ad) nachgewiesen werden. Sehr schwache Bande wurden im endolymphatischen Sack am postnatalen Tag 1 (p1), in der Stria vascularis (StV), im vestibulären Organ (V) oder in der Reissner-Membran (RM) erhalten. Gemäß Abb. 2b war die Expression von Aquaporin-2 am deutlichsten im erwachsenen Saccus endolymphaticus, klar detektierbar am postnatalen Tag 4, während jedoch keine Expression in der Stria vascularis, im vestibulären Organ oder in der Reissner-Membran nachgewiesen werden konnte.

10

Experiment 3

Menschlicher Saccus endolymphaticus wurde von sechs Autopsien und zwei operierten Patienten mit Einwilligung der Verwandten bzw. der Patienten erhalten. Gefrorene Schnitte (20 μm) wurden auf einem Kryostaten bei -16 °C geschnitten, auf Gelatine-beschichtete Plättchen aufgebracht und über Nacht unter Vakuum bei 4 °C gelagert. Die Gewebeschnitte wurden mit ^{125}I -Arginin-Vasopressin über Nacht bei 4 °C inkubiert in Abwesenheit (totale Bindung) oder Anwesenheit von 10 μM von unmarkiertem Arginin-Vasopressin (unspezifische Bindung) und zwar in eiskaltem 10 mM Tris-HCl Puffer (pH 7,4), der 10 mg MgCl_2 , 0,5 mg/ml Bacitracin und 0,1 % Rinderserumalbumin enthielt. Die radiomarkierten Schnitte wurden mit NTB-2 Nuklearemulsion (Eastman Kodak) beschichtet und für die lichtmikroskopische Autoradiographie präpariert. Die beschichteten Plättchen wurden in der Dunkelheit bei 4 °C für drei bis acht Tage gelagert. Nach Entwickeln und Fixieren wurden die Plättchen mit Haematoxylin/Eosin gefärbt.

Abb. 3 zeigt die Ergebnisse von Experiment 3. Es ist die spezifische Bindung von radioaktivem Vasopressin im menschlichen endolymphatischen Sack zu erkennen. Die Punkte in Abb. 3c zeigen die Bindung des Vasopressins im Epithel des endolymphatischen Sacks, während gemäß Abb. 3d die gleiche Behandlung in Anwesenheit von nichtmarkiertem Vasopressin

eine unspezifische Vasopressin-Bindung im Saccus ausschließt.

Experiment 4

5 Ratten wurden am postnatalen Tag 4 durch Natrium-Pentobarbital (0,4 mg/gr Körpergewicht) betäubt und anschließend decapitiert. Die Schläfenbeine wurden sofort entfernt und in kalte (4 °C) HEPES-gepufferte Kochsalzlösung mit Hank's
10 eingestellter Salzlösung (HHBSS) überführt. Der vollständige endolymphatische Sack wurde vom Schläfenbein getrennt, an der Ecke des distalen Saccus-Teils geöffnet und flach in ein Kulturplättchen eingesetzt, das mit 20 µl Cell Tek von Becton Dickinson Labware, USA, verdünnt 1:5, beschichtet war, und mit 300 µl Kulturmedium bedeckt. Das Kulturmedium bestand aus
15 Minimum Essential Medium mit D-Valin, um das Wachstum von Fibroplasten zu unterdrücken und das mit 10 % Kalbsfötusserum, 10 mM HEPES, 100 IU/ml Penicillin und 2 mM-Glutamin ergänzt war. Die Kulturen wurden in einer 5 % Kohlendioxid-Atmosphäre bei 37 °C für bis zu 5 Tage gehalten. Die Morphologie der Kultur wurde durch Infrarotlicht-Mikroskopie
20 beobachtet. Eine detaillierte Oberflächenmorphologie der Epithelien wurde durch SEM (Scanning-Electron-Microscopy) erhalten. Die Coverslips der Explantate wurden in 2,5 % Glutaraldehyd, 0,1 M Natriumkaskodylat-Puffer 120 min lang
25 fixiert, in 1 % Osmiumtetroxid 60 min nachfixiert, gewaschen, getrocknet, nach Standardvorgang goldbeschichtet und in einem Hitachi 500-SEM untersucht.

Abb. 4 zeigt die Ergebnisse von Experiment 4.

30

In Abb. 4a ist eine Übersicht auf einen Saccus endolymphaticus nach vier Tagen in Kultur dargestellt, wobei proximale (PSP), intermediäre (ISP) und distale (DSP) Saccus-Teile dargestellt sind. Die in Abb. 4b und 4c gezeigte Strukturana-
35 lyse des Kultur-Epithels des Saccus endolymphaticus zeigt eine deutliche Ähnlichkeit zum nativen Organ mit Mito-

chondrien- und Ribosomen-reichen Zellen typischer Gestalt. So zeigt die Aufnahme des Infrarotlicht-Mikroskops einzelne Zellen im intermediären Teil, wobei zwei Zelltypen nach Gestalt- und Oberflächenmorphologie unterschieden werden können. Die polygonal geformten Zellen, die den Ribosomen-reichen Zellen (RRC) entsprechen, haben eine flache Oberfläche, während die runden Zellen, die den Mitochondrien-reichen Zellen (MRC) entsprechen, zahlreiche in das Lumen hineinragende Mikrovilli besitzen. Dies ist anhand der SEM-Aufnahme gemäß Abb. 4c ebenfalls deutlich zu erkennen. Die höhere Vergrößerung gemäß Abb. 4d zeigt zusätzlich deutlich die Clathrin-beschichteten Löcher der luminalen Zellmembran in den RRC-Zellen des Saccus endolymphaticus (sh. Pfeil).

15 **Experiment 5**

Bei einer Kultur gemäß Experiment 4 wurde nach zwölfstündiger Kultur der endolymphatische Sack in HHBSS (pH 7,3), das 1,0 mg/ml Fluorescein-Isothiocyanat (FITC)-Dextran (von Sigma, Deutschland) enthielt, bei 37 °C für etwa 10 min inkubiert.

20 Anschließend wurde der endolymphatische Sack mit HHBSS gewaschen und mit 4 % Paraformaldehyd in PBS 20 min lang fixiert. Fluoreszenz- und Interferenzkontrast-Bilder wurden durch ein Epifluoreszenz-Mikroskop (Olympus, AX-70, Deutschland) mit einem Standard FITC-Filterset (Anregung: 485 ± 20 nm; Emission: > 510 nm) aufgenommen und übereinandergelegt, um auch die nichtfluoreszierenden Zellen sichtbar zu machen und die Mitochondrien-reichen und Ribosomen-reichen Zellen zu diskriminieren.

Anschließend wurden Vasopressin, Forskolin, Choleratoxin
30 (alle von Sigma, Deutschland) oder der V_2 -Rezeptorantagonist H-9400 (BACHEM, Schweiz) zu den Lösungen zusammen mit FITC-Dextran zugegeben, und zwar in den im folgenden noch beschriebenen Mengen.

35 In Abb. 5 sind die Ergebnisse von Experiment 5 dargestellt.

So zeigt Abb. 5a die durch die FITC-Dextran markierten Endosome repräsentierte Endozytose, die in der Kultur des endolymphatischen Sacks in den RRC und MRC bei Abwesenheit weiterer Substanzen, d.h. in einem Kontrollexperiment
5 (n = 120) beobachtet wird. Bei Zugabe von 1 nM Vasopressin (n = 84) wird der Membranumsatz in RRC inhibiert, d.h. es sind keine markierten Endosome in RRC sichtbar. In MRC werden markierte Endosome immer noch beobachtet. Dies bedeutet, daß im endolymphatischen Sack das Vasopressin (im Gegensatz zu
10 der Situation im Epithel des Sammelrohrs der Niere) die Aufnahme von FITC-Dextran in Ribosomen-reiche Zellen (RRC) inhibiert. So zeigen beim Beispiel gemäß Abb. 5b $10,5 \pm 2,1$ von $118,5 \pm 2,8$ Zellen FITC-Dextran-Aufnahme (n = 20), verglichen mit einer unbehandelten Probe nach Beispiel von
15 Abb. 5a, bei dem $90,5 \pm 2,5$ von $116,5 \pm 2,4$ Zellen FITC-Dextran-Aufnahme (bei n = 20) zeigten.

Der inhibitorische Effekt des Vasopressins auf den Membranumsatz wird ebenfalls demonstriert durch das Verschwinden der
20 Clathrin-beschichteten Löcher (pits) von der apikalen Zelloberfläche der Ribosomen-reichen Zellen gemäß den SEM-Aufnahmen von Abb. 5c und 5d. So zeigte RRC unter Kontrollbedingungen zahlreiche beschichtete Löcher (sh. Pfeil in Abb. 5c), die bereits in Abb. 4d bei höherer Vergrößerung dargestellt
25 wurden. Der Querbalken in Abb. 5d repräsentiert eine Länge von 1 μm . Gemäß Abb. 5d sind nach einer Behandlung mit 1 mM Vasopressin fast keine Löcher mehr sichtbar, was die Internalisierung des vermutlich mit Aquaporin-2 geclusterten Clathrins nahelegt.

30 Gemäß Abb. 5e und 5f wurden, wie im Fall des Vasopressins, ebenfalls fast keine Endosome nachgewiesen bei Anwendung von 50 μM Forskolin (n = 48) bzw. 0,1 nM Choleratoxin (n = 36).

35 Genauso überraschend wie das Ergebnis des in Abbildung 5b dargestellten Experiments ist das Versuchsergebnis gemäß Abb.

5g, bei dem eine gleichzeitige Anwendung von 10 nM Vasopressin und 10 nM V₂-Rezeptorantagonist H-9400 den Vasopressin-Effekt gemäß Abb. 5b aufhebt. Die FITC-Dextran gefüllten Endosome sind weiterhin vorhanden (Versuchszahl n = 30).

5

Die geschilderten FITC-Dextran-Versuche machen sich die bekannte Tatsache zunutze, daß der Membranumsatz durch FITC-Dextran dargestellt werden kann und mit dem Wassertransport durch die Membran korreliert. Ein hoher durch FITC-Dextran nachgewiesener Membranumsatz läßt auf einen hohen Wassertransport schließen. Da das Epithel des endolymphatischen Sacks nahezu ausschließlich aus RRC- und MRC-Zellen besteht, ist der gemäß Experiment 5 geführte Nachweis aussagekräftig für den endolymphatischen Sack insgesamt und den zuführenden Ductus. Die Ergebnisse stehen auch in Übereinstimmung mit der Tatsache, daß Vasopressin an den RRC-Zellen aktiv ist und deshalb dort der Effekt von Vasopressin bzw. Vasopressin-Antagonist nachweisbar ist. Die MRC-Zellen sind nicht aktiv mit Vasopressin und zeigen in Übereinstimmung damit auch keinen Effekt gemäß Experiment 5.

Aufgrund der Tatsache, daß der verwendete peptidische Antagonist H-9400 ein vergleichsweise selektiver V₂-Rezeptorantagonist ist, stellen die Versuchsergebnisse einen starken Hinweis darauf dar, daß der Vasopressin-Rezeptor am endolymphatischen Sack des Innenohrs vom V₂-Typ ist. Erstaunlicherweise besitzt jedoch das Vasopressin im Innenohr offensichtlich eine umgekehrte Wirkung wie in den Epithelzellen des Sammelrohrs der Niere. Damit läßt sich auch das überraschende Ergebnis erklären, daß der Vasopressin-Rezeptorantagonist den Membranumsatz und damit den Wassertransport im Gegensatz zu den bekannten Wirkungen in der Niere erhöht und damit durch Verwendung des Antagonisten eine Wasserresorbierende Wirkung erzielt wird. Diese systematische Erkenntnis macht die erfindungsgemäße Verwendung der Vasopressin-Rezeptorantagonisten zur Behandlung von Erkrankungen

oder Störungen des Innenohrs, insbesondere solcher, die mit einem Hydrops, wie einem Endolymphhydrops, verbunden sind, möglich. Eine mit einer Volumenabnahme auf der luminalen Seite verbundene Wirkung des Antagonisten führt im Innenohr, im Gegensatz zu der bekannten Wirkung in der Niere, bei vorhandenem Überdruck oder bei vorhandenem zu großem Volumen zu einer Druck- und Volumenabnahme. Diese sind geeignet die Symptome, also insbesondere Schwindel, Schwerhörigkeit und Tinnitus, zu lindern oder zu beseitigen. Der erfindungs-
gemäßen Verwendung kann auch eine prophylaktische Wirkung bei derartigen Innenohrstörungen zukommen.

Patentansprüche

1. Verwendung mindestens eines Vasopressin-Rezeptorantagonisten oder Mischungen solcher Antagonisten zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres.
5
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Rezeptorantagonisten um einen Vasopressin-V₂-Rezeptorantagonisten handelt.
10
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Störung oder Erkrankung des Innenohres mit mindestens einem der Symptome Schwindel, Schwerhörigkeit oder Tinnitus verbunden ist.
15
4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Schwerhörigkeit um eine Tieftonschwerhörigkeit handelt.
- 20 5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Störung oder Erkrankung des Innenohres mit einem Hydrops, insbesondere einem Endolymphhydrops in Zusammenhang steht.
- 25 6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Störung oder Erkrankung des Innenohres um Morbus Ménière handelt.
- 30 7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Rezeptorantagonisten um eine Peptidverbindung handelt.
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Peptidverbindung ein lineares Peptid, insbesondere Propionyl-D-Tyr(Et)-Phe-Val-Asn-Abu-Pro-Arg-Arg-NH₂,
35 ist.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Rezeptorantagonisten um eine nicht-peptidische, vorzugsweise nicht-peptidische organische Substanz handelt.
10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Substanz ein Benzazepin-Derivat ist.
11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Benzazepin-Derivat 5-Dimethylamino-1-{4-(2methylbenzoylamino)benzoyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin ist.
12. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Substanz ein Indol-Derivat ist.
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Indol-Derivat 1-[4-(Ntert-butylcarbamoyl)-2-methoxybenzolsulfonyl]-5-ethoxy-3-spiro-[4-(2-morpholinoethoxy)cyclohexan]indol-2-one, fumarat ist.
14. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Rezeptorantagonist oral und/oder intravenös, insbesondere oral, verabreichbar ist.
15. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Rezeptorantagonist in einer Menge von 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht und pro Tag vorgesehen ist.
16. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Rezeptorantagonist in einer zur Verabreichung vorgesehenen Zubereitung bzw. in einem zur Verabreichung vorgesehenen Medikament in einer

Menge von 1 bis 75 Gew%, vorzugsweise 5 bis 50 Gew%, vorzugsweise 5 bis 25 Gew%, enthalten ist.

- 5 17. Verfahren zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Vasopressin-Rezeptorantagonist oder Mischungen solcher Antagonisten in einer geeigneten verträglichen Menge verabreicht wird.
- 10 18. Verfahren nach Anspruch 17, gekennzeichnet durch mindestens eines der Merkmale der Ansprüche 2 bis 16.
- 15 19. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Medikament zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Vasopressin-Rezeptorantagonist oder Mischungen solcher Antagonisten enthalten ist.
- 20 20. Zusammensetzung oder Medikament nach Anspruch 19, gekennzeichnet durch mindestens eines der Merkmale der Ansprüche 7 bis 16.

- - - - -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1/4

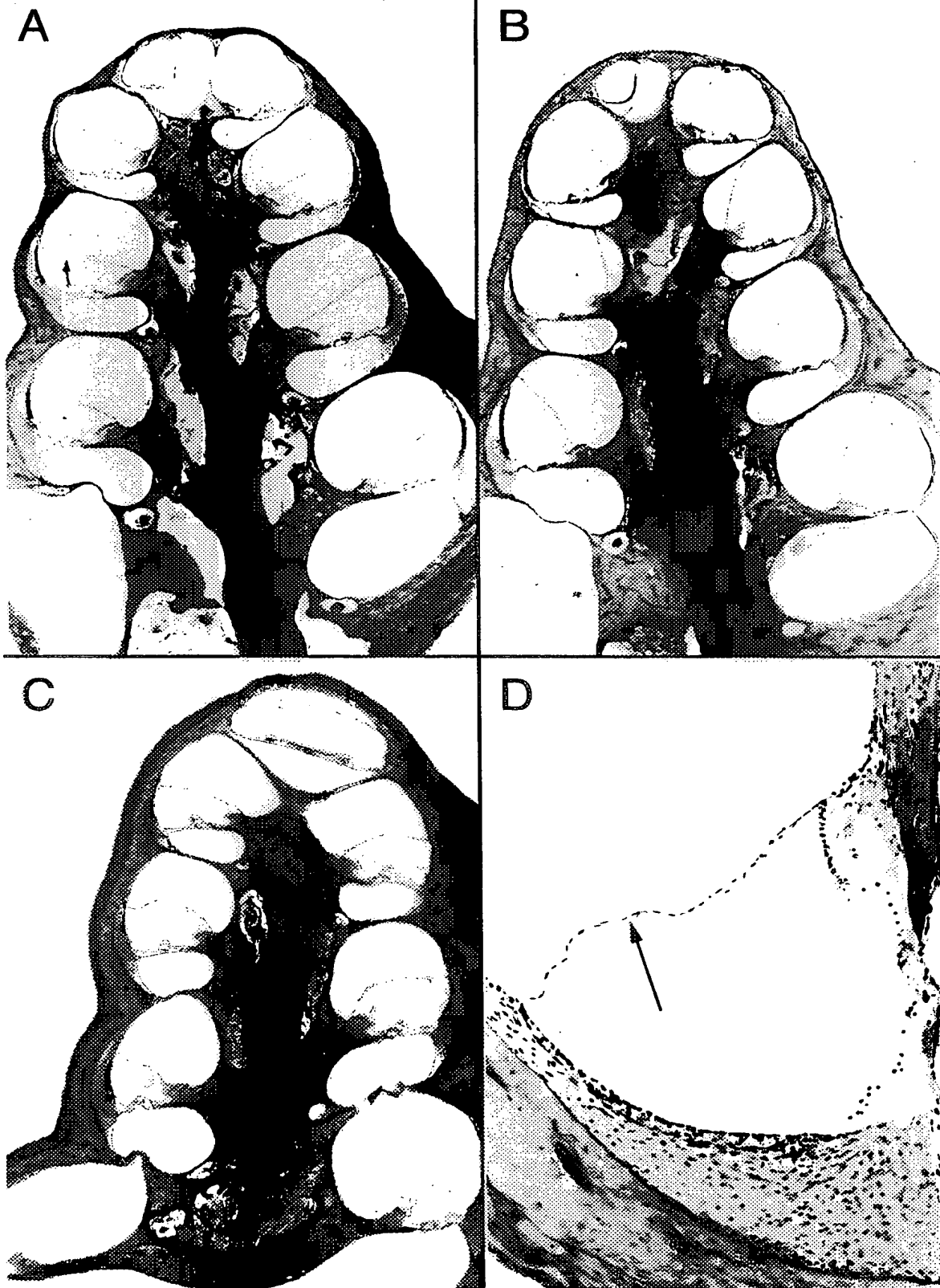
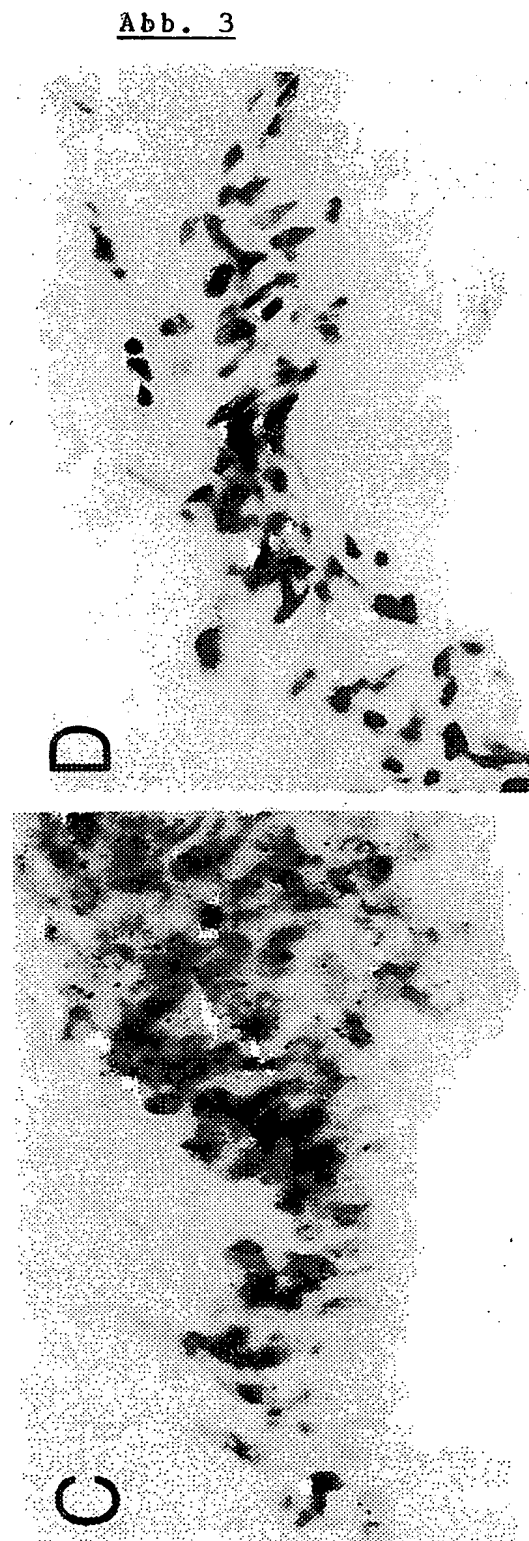
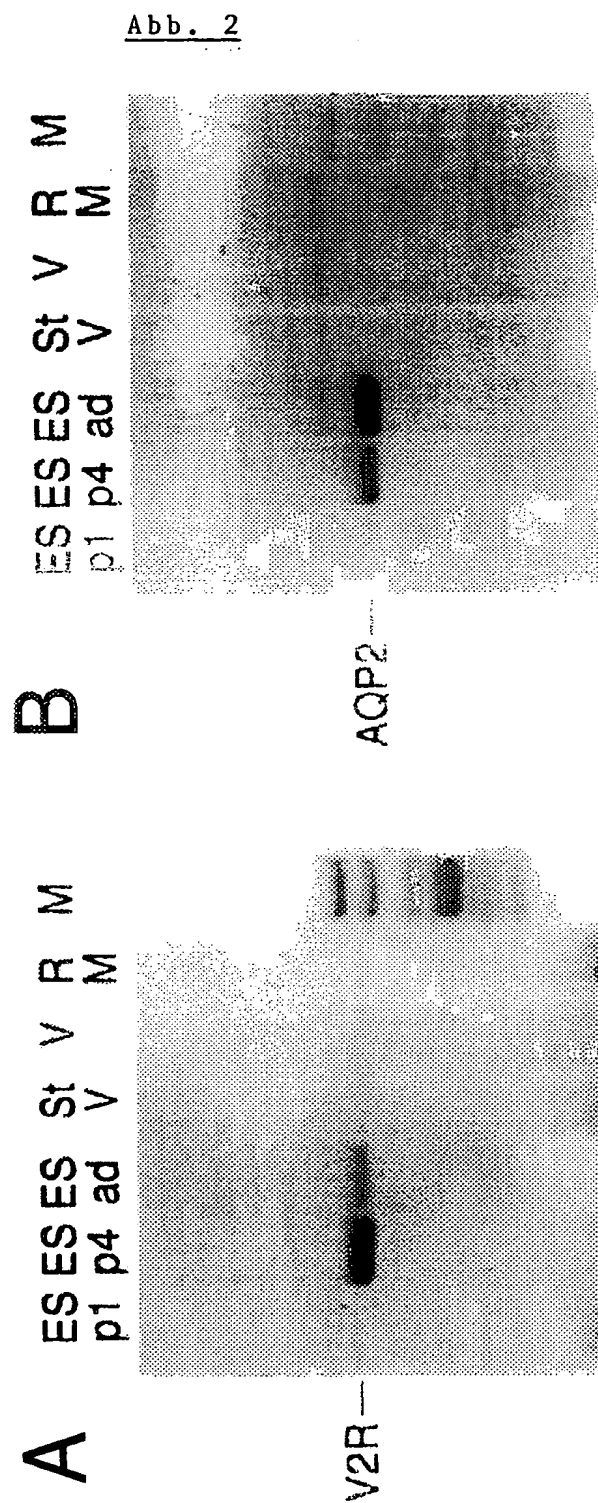


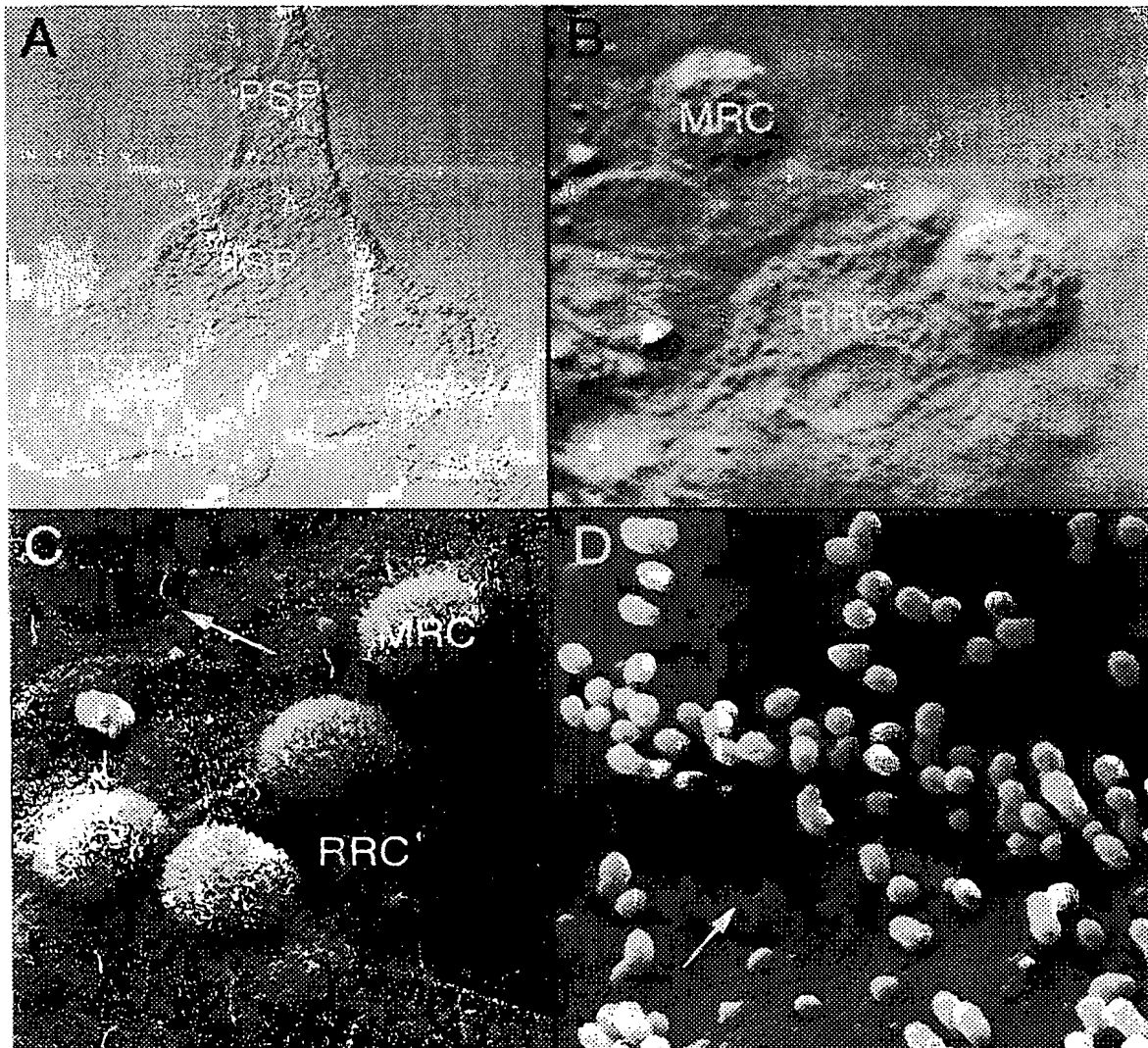
Abb. 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

3/4

Abb. 4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

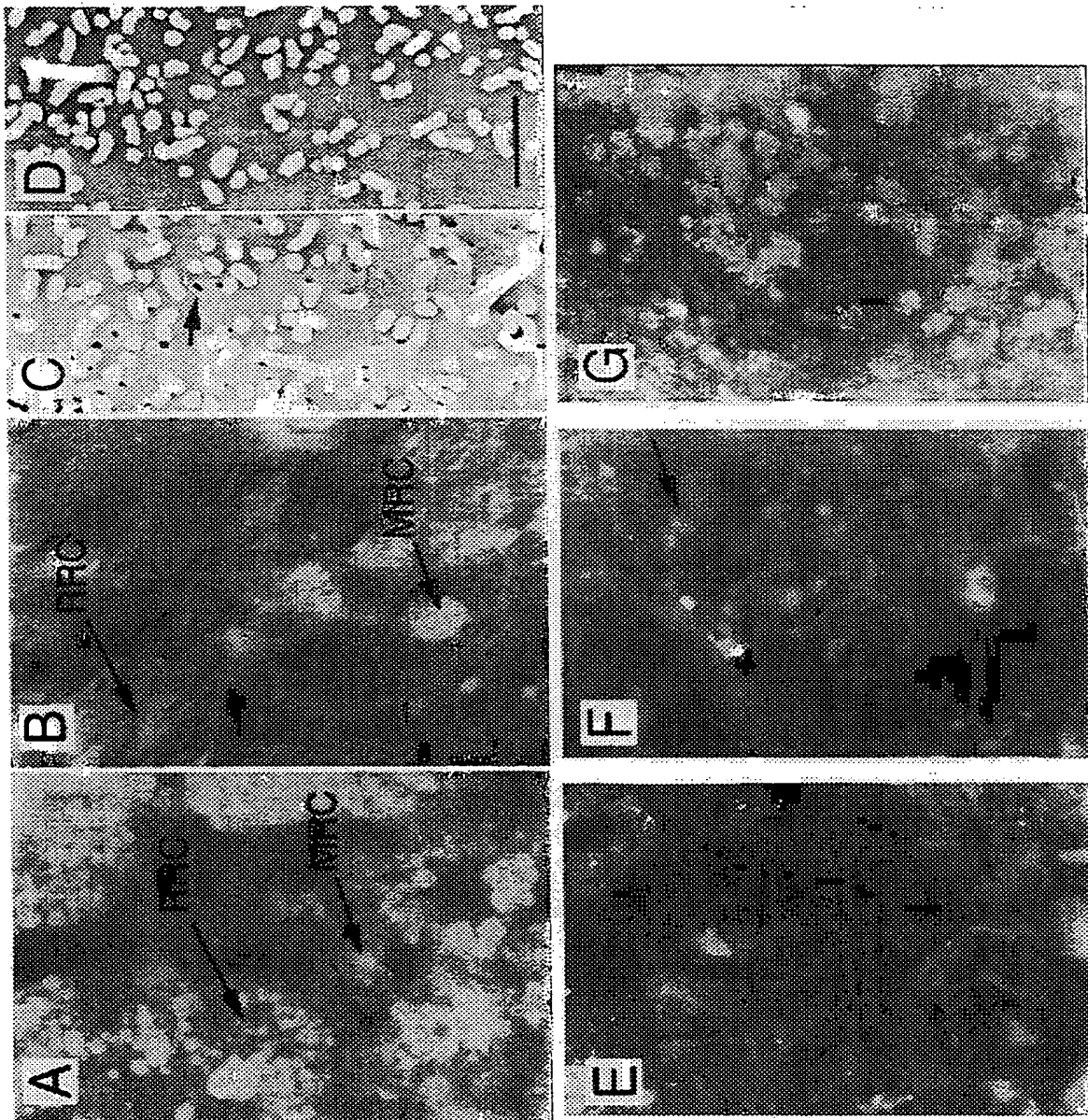


Abb. 5

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/07033

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/40 A61K31/55 A61K38/08

PCT/EP 98/07033 3 MAY 2000

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MANTIONE C R ET AL: "A bradykinin (BK)1 receptor antagonist blocks capsaicin-induced ear inflammation in mice." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1990 MAR) 99 (3) 516-8, XP002101761 see the whole document	1-20
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 1, 4 January 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 887, MORI, NOZOMU ET AL: "The study on vasopressin receptors in the cochlea" XP002101764 see abstract & EAR RES. JPN. (1987), 18, 44-6, -/--	1-20



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 1999

Date of mailing of the international search report

18/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/07033

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>YAMAMURA Y ET AL: "Characterization of a novel aquaretic agent, OPC- 31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1992 APR) 105 (4) 787-91, XP002101762 cited in the application see the whole document</p>	1-20
A	<p>SERRADEIL-LE GAL C ET AL: "Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist." JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, (1996 DEC 15) 98 (12) 2729-38, XP002101763 cited in the application see the whole document</p>	1-20
A	<p>DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US MANNING M ET AL: "Novel linear antagonists of the antidiuretic (V2) and vasopressor (V1) responses to vasopressin." XP002101765 cited in the application see abstract & INTERNATIONAL JOURNAL OF PEPTIDE AND PROTEIN RESEARCH, (1988 DEC) 32 (6) 455-67,</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application N .

PCT/EP/ 07033

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claim(s) 1-18 relate(s) to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/40 A61K31/55 A61K38/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	MANTIONE C R ET AL: "A bradykinin (BK)1 receptor antagonist blocks capsaicin-induced ear inflammation in mice." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1990 MAR) 99 (3) 516-8, XP002101761 siehe das ganze Dokument	1-20
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 1, 4. Januar 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 887, MORI, NOZOMU ET AL: "The study on vasopressin receptors in the cochlea" XP002101764 siehe Zusammenfassung & EAR RES. JPN. (1987), 18, 44-6, --- -/--	1-20



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Mai 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/05/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Moreau, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>YAMAMURA Y ET AL: "Characterization of a novel aquaretic agent, OPC- 31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (1992 APR) 105 (4) 787-91, XP002101762 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----</p>	1-20
A	<p>SERRADEIL-LE GAL C ET AL: "Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist." JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, (1996 DEC 15) 98 (12) 2729-38, XP002101763 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----</p>	1-20
A	<p>DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US MANNING M ET AL: "Novel linear antagonists of the antidiuretic (V2) and vasopressor (V1) responses to vasopressin." XP002101765 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung & INTERNATIONAL JOURNAL OF PEPTIDE AND PROTEIN RESEARCH, (1988 DEC) 32 (6) 455-67, -----</p>	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07033

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1_18
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 1_18
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
K rpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 31/40, 31/55, 38/08	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/24051 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Mai 1999 (20.05.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07033 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. November 1998 (04.11.98) (30) Prioritätsdaten: 197 48 763.7 5. November 1997 (05.11.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): OTO-GENE AKTIENGESELLSCHAFT [DE]; Gmelinstrasse 5a, D-72076 Tübingen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZENNER, Hans, Peter [DE/DE]; Burgholzweg 149, D-72070 Tübingen (DE). RUPPERSBERG, J., Peter [DE/DE]; Allensteiner Weg 5, D-72072 Tübingen (DE). LÖWENHEIM, Hubert [DE/DE]; Philipp-von-Heck-Strasse 1, D-72076 Tübingen (DE). (74) Anwalt: RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND MÜTSCHLE; Willy-Brandt-Strasse 28, D-70173 Stuttgart (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 1. Juli 1999 (01.07.99)
(54) Title: APPLICATION OF VASOPRESSIN ANTAGONISTS FOR TREATING DISTURBANCES OR ILLNESSES OF THE INNER EAR (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON VASOPRESSIN-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON STÖRUNGEN ODER ERKRANKUNGEN DES INNENOHRES (57) Abstract <p>The invention relates to the application of at least one vasopressin receptor antagonist or mixture of such antagonists in order to treat disturbances or illnesses of the inner ear. These disturbances/illnesses can be connected to at least one of the following symptoms: vertigo, impairment of hearing or tinnitus. The symptoms can especially relate to those of so-called Ménière's disease. According to the invention, especially vasopressin V₂ receptor antagonists can be applied, whereby the antagonists can be peptidic or non-peptidic substances.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung umfasst die Verwendung mindestens eines Vasopressin-Rezeptorantagonisten oder Mischungen solcher Antagonisten zur Behandlung von Störungen oder Erkrankungen des Innenohres. Diese Störungen/Erkrankungen können mit mindestens einem der Symptome Schwindel, Schwerhörigkeit oder Tinnitus verbunden sein. Insbesondere kann es sich um den sogenannten Morbus Ménière handeln. Erfindungsgemäss verwendbar sind insbesondere Vasopressin-V₂-Rezeptorantagonisten, wobei es sich um peptidische oder um nicht-peptidische Substanzen handeln kann.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss der PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/EP 98 / 07 033

Internationales Aktenzeichen

(04.11.1998)
Internationales Anmeldedatum

04 NOV 1998

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) A 33 153 PCT

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Verwendung von Vasopressin-Antagonisten

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

ZENNER, Hans Peter
Burgholzweg 149
72070 Tübingen
DE

☒ Diese Person ist
gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat): DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

Diese Person ist Anmelder
für folgende Staaten:

☒ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten
Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld
angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

RUPPERSBERG, J. Peter
Allensteiner Weg 5
72072 Tübingen
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen
angekreuzt, so sind die nachstehenden
Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat): DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

Diese Person ist Anmelder
für folgende Staaten:

☒ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten
Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld
angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

[Patentanwälte]
Ruff, Beier, Schöndorf und Mütschele **[Zuschluß-Nr. 167]**
Willy-Brandt-Straße 28
70173 Stuttgart
DE

Telefonnr.: 0711/22 29 76 - 0

Telefaxnr.: 0711/22 29 76 - 76

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

RO/EP

RO/EP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

LÖWENHEIM, Hubert
Philipp-von-Heck-Straße 1
72076 Tübingen
DE

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☒ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen: wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☒ **AP ARIPO-Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ **EA Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidshan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **OA OAPI-Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) ... **GW Guinea - Bissau**

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidshan | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind: |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | <input type="checkbox"/> |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | |

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

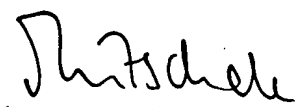
Feld Nr. VI PRIORITÄTSANMELDUNG		Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 5. November 1997 (05.11.1997)	197 48 763.7	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☐ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE		
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):	Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):	
ISA /	Datum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE	
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:
Antrag : 4	1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 18	2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
Ansprüche : 3	3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
Zusammenfassung : 1	4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
Zeichnungen : 4	5. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:
Sequenzprotokollteil der Beschreibung :	6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
Blattzahl insgesamt : 30	7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form
	9. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten):
	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.
 (Dr. Mütschele)

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: 04 NOV 1998 (- 4. 11. 98)	2. Zeichnungen <input checked="" type="checkbox"/> eingegangen: <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PTO/PCT/EP98/07033 04 MAY 2000 From the INTERNATIONAL BUREAU
PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND
MÜTSCHLE
Willy-Brandt-Strasse 28
D-70173 Stuttgart
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 26 January 1999 (26.01.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A 33 153 PCT	
International application No. PCT/EP98/07033	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant ZENNER, Hans, Peter et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
05 Nove 1997 (05.11.97)	197 48 763.7	DE	19 Janu 1999 (19.01.99)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colmbettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Céline Faust



Telephone No. (41-22) 338.83.38

002443870

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND
MÜTSCHLE
Willy-Brandt-Strasse 28
D-70173 Stuttgart
ALLEMAGNE

ENG
07 JUL 1999
Patentanwältin

Date of mailing (day/month/year) 30 June 1999 (30.06.99)		
Applicant's or agent's file reference A 33 153 PCT		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/EP98/07033	International filing date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)	
		Priority date (day/month/year) 05 November 1997 (05.11.97)
Applicant OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BY, CH, CU, DK, EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IS,
KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT,
UA, UG, UZ, VN, YU, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

Jean-Marie McAdams

Telephone No. (41-22) 338.83.38





7

U.S. PATENT & TRADEMARK OFFICE

1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

15.699
PCT

An

RUFF, BEIER, SCHÖNDORF & MÜTSCHKELE
Willy-Brandt-Strasse 28
D-70173 Stuttgart
ALLEMAGNE

MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES
ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER
INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG
BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE

(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie
Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

14.06.99

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
A 33 153 PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07033

Internationales Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr)

04/11/1998

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)

05/11/1997

Anmelder

OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

21/05/1999

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

- ☒ dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).
☐ dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).
☐ dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. ☐ **ACHTUNG:** Das Eingangsdatum liegt NACH dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt die im Antrag erfolgte Auswahl von Vertragsstaaten nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase bis zu 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)). Daher müssen die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 22) vorgenommen werden. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, BAND II zu entnehmen.

☐ (falls zutreffend) Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am _____
per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Tel.

R. Moreno

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COÖPERATION TREATY

EINGANG
26. JULI 1999
Patentanwälte

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND
MÜTSCHLE
Willy-Brandt-Strasse 28
D-70173 Stuttgart
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 20 July 1999 (20.07.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A 33 153 PCT	
International application No. PCT/EP98/07033	International filing date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT
Gmelinstrasse 5a
D-72076 Tübingen
Germany

State of Nationality

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT
Vor dem Kreuzberg 17
D-72070 Tübingen
Germany

State of Nationality

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Céline Faust

C Faust

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND
MÜTSCHLE
Willy-Brandt-Strasse 28
D-70173 Stuttgart
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

26 April 1999 (26.04.99)

Applicant's or agent's file reference

A 33 153 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP98/07033

International filing date (day/month/year)

04 November 1998 (04.11.98)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ZENNER, Hans Peter
RUPPERSBERG, J. Peter
LOWENHEIM, Hubert

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

OTOGENE BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNGS- UND
ENTWICKLUNGS GMBH
Gmelinstrasse 5a
D-72076 Tübingen
Germany

State of Nationality

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

**Applicants in Box 1. have assigned their rights to applicant in Box 2. but remain
applicants and inventors for US only.**

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Genéve 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Céline Faust

C. Faust

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COÖPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND
MÜTSCHLE
Willy-Brandt-Strasse 28
D-70173 Stuttgart
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 26 April 1999 (26.04.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A 33 153 PCT	
International application No. PCT/EP98/07033	International filing date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address OTOGENE BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNGS- UND ENTWICKLUNGS GMBH Gmelinstrasse 5a D-72076 Tübingen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT Gmelinstrasse 5a D-72076 Tübingen Germany	State of Nationality	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Céline Faust <i>C. Faust</i>
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A 33 153 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP98/07033	International filing date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)	Priority date (day/month/year) 05 November 1997 (05.11.97)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/40, 31/55, 38/08		
Applicant OTOGENE AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21 May 1999 (21.05.99)	Date of completion of this report 28 September 1999 (28.09.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/07033

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1 - 18, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1 - 20, as originally filed,
 pages 19 - 21, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/4 - 4/4, as originally filed,
 Nos. 1 - 5, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/07033

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1 - 20

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1 - 20 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See Supplemental Box

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/07033

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: I I I

1. Claims 1-20 relate to a subject matter that, in the opinion of this authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). Therefore, no examination will be carried out concerning the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/07033

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20 cf. Box III, 1. and Box V, 4.	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. Subject Matter of the Application**

The independent claims pertain to a vasopressin receptor antagonist for the treatment of diseases of the inner ear (Claims 1 and 17) and to a pharmaceutical composition containing at least one vasopressin receptor antagonist (Claim 19).

2. Prior Art

D1: MANTIONE CR ET AL.: 'A bradykinin (BK)1 receptor antagonist blocks capsaicin-induced ear inflammation in mice". BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY (1990 MAR) 99 (3) 516-8

D2: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 1, 4 January 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 887, MORI, NOZOMU ET AL.: 'The study on vasopressin receptors in the cochlea' XP002101764 & EAR RES. JPN. (1987), 18, 44-6.

D3: DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US, MANNING M

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ET AL.: 'Novel linear antagonists of the antidiuretic (V2) and vasopressor (V1) responses to vasopressin'. INTERNATIONAL JOURNAL OF PEPTIDE AND PROTEIN RESEARCH (1988 DEC) 32 (6) 455-67

D4: YAMAMURA Y ET AL.: 'Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist". BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY (1992 APR) 105 (4) 787-91

D5: SERRADEIL-LE GAL C ET AL.: 'Characterization of SR 121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist". JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION (1966 DEC 15) 98 (12) 2729-38.

The prior art citations, all classified as A-documents, describe the following:

D1 describes a bradykinin (BK)₁ receptor antagonist that acts to block capsaicin-induced inflammation of the ear in mice.

D2 describes mediation of vasopressin action in the ear by the V₂ receptor.

D3-D5 describe various vasopressin receptor antagonists.

3. Novelty and Inventive Step

Claims 1-20 appear to be novel and inventive,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

since the use of vasopressin receptor antagonists to treat disturbances or diseases of the inner ear is neither disclosed nor suggested by the prior art.

4.

Industrial Applicability

The PCT contains no uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 1-20 in their present form.

Patentability can also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or to the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical treatment.

THIS PAGE BLANK (USPTO)